

## تأثیر مکمل یاری با ویتامین C تزریقی بر میزان هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم بیماران همودیالیزی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

وجیهه بی نیاز<sup>۱</sup>، علی طیبی<sup>۲\*</sup>، مهدی صادقی شرمه<sup>۳</sup>، عباس عبادی<sup>۳</sup>، اقلیم نعمتی<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** کم‌خونی یکی از عوارض شایع نارسایی مزمن کلیه است و ویتامین C می‌تواند از طریق آزاد کردن آهن از فریتین و حرکت دادن آن از سیستم رتیکولاندوتلیال به ترانسفرین سبب اصلاح کم‌خونی شود. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر مکمل یاری با ویتامین C بر میزان هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم در بیماران همودیالیزی انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۱۷۸ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، به روش تصادفی در سه گروه مداخله، کنترل و شاهد بررسی شدند. در گروه مداخله، ۲۵۰ میلی‌گرم ویتامین C، ۳ بار در هفته در پایان هر نوبت دیالیز از طریق مسیر وریدی و به مدت ۸ هفته تزریق شد. در گروه شاهد نیز به همان میزان و در همان مدت، دارونمای نرمال سالین تزریق شد، در گروه کنترل هیچ مداخله‌ای صورت نگرفت. پارامترهای آزمایشگاهی هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم در ابتدا و انتهای مداخله اندازه‌گیری شد. آنالیز و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کای‌مربع و واریانس یک‌طرفه صورت گرفت. سطح معنی‌داری،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در گروه مداخله؛ میزان هموگلوبین و هماتوکریت سرم از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان داد، اما تغییرات میزان فریتین سرم در هیچ‌یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این پژوهش نشان داد مکمل یاری با ویتامین C در بیماران همودیالیزی می‌تواند میانگین هموگلوبین و هماتوکریت را به‌طور قابل‌توجه و معنی‌داری افزایش دهد، اما قادر به ایجاد تغییر معنی‌دار در فریتین سرم نیست.

**کلید واژه‌ها:** نارسایی مزمن کلیوی؛ دیالیز کلیوی؛ کم‌خونی؛ هموگلوبین‌ها؛ اسکوربیک اسید؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

<sup>۱</sup>دانشجوی دکتری پرستاری، مرکز تحقیقات نفرولوژی و اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله الاعظم (عج)، تهران، ایران.

<sup>۲</sup>مری پرستاری داخلی جراحی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله الاعظم (عج)، تهران، ایران.

<sup>۳</sup>استادیار پرستاری داخلی جراحی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله الاعظم (عج)، تهران، ایران.

<sup>۴</sup>استادیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات نفرولوژی و اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله الاعظم (عج)، تهران، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

**علی طیبی**، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله الاعظم (عج)، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

tayybiali@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۸/۶

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Biniat V, Tayebi A, Sadeghi Shermeh M, Ebadi A, Nemati E. The effect of Vitamin C supplementation on serum levels of hemoglobin, hematocrit and ferritin in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. Qom Univ Med Sci J 2014;8(5):40-47. [Full Text in Persian]

## مقدمه

نارسایی مزمن کلیه (Chronic Kidney Disease, CKD) یکی از بیماری‌های ناتوان‌کننده و همراه با عوارض سیستمیک فراوان می‌باشد (۱)، که شیوع و بروز آن در سراسر دنیا، از جمله ایران رو به افزایش است (۲). اگرچه بهبود تکنیک‌های دیالیز در سالهای اخیر سبب افزایش طول عمر در بیماران نارسایی مزمن کلیه شده است (۳)، ولی با این وجود، انجام همودیالیز مزمن با عوارضی همراه است که با جلوگیری از ایجاد این عوارض می‌توان کیفیت زندگی در این بیماران را بهبود بخشید (۴).

یکی از عوارض شایع نارسایی مزمن کلیه، کم‌خونی (آنمی) است که عمدتاً به علت تولید ناکافی اریتروپوئین به وسیله کلیه‌ها و کاهش ذخایر آهن ایجاد می‌گردد (۵). آنمی کلیوی از مرحله میانی نارسایی مزمن کلیه، شدت یافته و به طور موازی با پیشرفت نارسایی کلیه وخیم‌تر می‌شود (۶). شدت کم‌خونی در بیماران همودیالیزی با اختلال عملکرد قلبی - عروقی (۷)، افزایش بروز کاردیومیوپاتی (۸)، افزایش ریسک بستری شدن در بیمارستان (۹) و افزایش خطر مرگ و میر در ارتباط بوده (۱۰) و می‌تواند سبب ناخوشی (موربیدیته) قابل ملاحظه و کاهش چشمگیر کیفیت زندگی شود (۱۱).

تا ۱۵ سال قبل، از ترانسفوزیون به عنوان تنها روش عمده درمان آنمی در بیماران همودیالیزی با وجود خطرات ناشی از آن، استفاده می‌شد (۱۲). اما در سال ۱۹۸۹ اریتروپوئین نوترکیبی انسانی (Recombinant Human Erythropoietin, rHuEpo) یا (Erythropoietin, EPO) برای درمان آنمی ناشی از نارسایی مزمن کلیه، در دسترس بیماران قرار گرفت (۱۳). EPO یک درمان مؤثر و قابل تحمل با فواید بالینی مستند می‌باشد که تجویز آن در هموگلوبین کمتر از ۱۱-۱۰ و هماتوکریت کمتر از ۳۰ توصیه می‌شود (۱۴). هرچند اثربخشی اریتروپوئین در بیماران CKD تحت درمان با دیالیز، تحت تأثیر عوامل متعددی همچون وجود التهاب مزمن ناشی از رهاشدن واسطه‌های التهابی، کمبود فولات (ویتامین B<sub>12</sub>) و افزایش استرس اکسیداتیوها قرار دارد (۱۵)، اما مهم‌ترین و شایع‌ترین علت مقاومت به EPO در بیماران همودیالیزی، ناکافی بودن آهن عملکردی (آهن در دسترس)؛ حتی در حضور ذخایر کافی آهن می‌باشد (۱۶).

این در حالی است که تجویز بیش از حد معمول آهن در این بیماران، نه تنها سبب افزایش آهن عملکردی و اثربخشی بیشتر EPO نمی‌شود؛ بلکه عوارض پاتولوژیکی زیادی همچون هموکروماتوز، هموسیدروز و مسمومیت با آهن را نیز در پی خواهد داشت (۱۷). ویتامین C (اسید اسکوربیک) یکی از درمان‌های مناسب برای درمان کم‌خونی در بیماران همودیالیزی با ذخایر بالای آهن، اما با آهن عملکردی پایین محسوب می‌شود. این ویتامین به وسیله آزاد کردن آهن از فریتین و حرکت دادن آن از سیستم رتیکولاندوتلیال به سمت ترانسفرین می‌تواند به خوبی میزان آهن در دسترس را افزایش و مقاومت به EPO را کاهش دهد (۱۸). کمبود پلاسمایی ویتامین C، یکی از شایع‌ترین مشکلات بیماران همودیالیزی است (۱۹). مقدار طبیعی ویتامین C در سرم افراد غیردیالیزی ۶۰-۳۰ میکرومول است (۲۰). اما محدودیت‌های تغذیه‌ای در پی نگرانی از ایجاد هیپرکالمی (۲۱)، ترس از ایجاد عوارض ناخواسته ویتامین C (مسمومیت با ویتامین C یا Oxalosis) (۲۲)، اتلاف چند صد میلی‌گرم ویتامین C در حین یک نوبت دیالیز (۲۳) و سرعت زیاد کاتابولیسم در بیماران همودیالیزی باعث شده است سطح سرمی ویتامین C در بخش عمده‌ای از این بیماران، کمتر از ۱۰ میکرومول و حتی در بعضی موارد کمتر از ۲ میکرومول باشد (۲۴). از طرفی، وجود التهاب مزمن ناشی از رهاشدن واسطه‌های التهابی در بیماران CKD منجر به کاهش آنتی‌اکسیدان‌های ضروری و افزایش تولید استرس اکسیداتیو شده (۲۵) و با کاهش ویتامین C به عنوان یک آنتی‌اکسیدان مهم در ارتباط است (۲۶). این کاهش آنتی‌اکسیدانی سبب فعال شدن مسیر تخریب گلبول‌های قرمز، همولیز و در نهایت شدیدتر شدن آنمی کلیوی می‌شود (۲۷).

شناسایی زودرس مقاومت به EPO و درمان به موقع آن در بیماران همودیالیزی، سبب کاهش ناخوشی و مرگ و میر ناشی از اختلالات قلبی - عروقی و سرعت هیپرتروفیک شدن بطن چپ شده و قدرت تحمل فعالیت را در آنان افزایش و کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد (۱۳). تا به حال در دنیا مطالعات زیادی در زمینه شناخت عوامل مؤثر بر آنمی صورت گرفته است (۲۸)، اما با توجه به تعداد زیاد بیماران همودیالیزی در ایران (۵۰ هزار نفر تا سال ۱۳۹۱) (۲۹) و محدودیت مطالعات صورت گرفته در این

مداخله‌ای صورت نگرفت. ویتامین C و دارونما، کدگذاری شده و هیچ‌یک از بیماران، پرستاران و پزشکان معالج، اطلاعی از کد دارو نداشتند. پارامترهای آزمایشگاهی لازم شامل هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم در ابتدا و انتهای مداخله اندازه‌گیری شد. فریتین، پروتئین اصلی ذخیره آهن در خون بوده و اندازه‌گیری آن، بهترین شاخص جهت مانیتورینگ ذخایر آهن در بیماران CKD به‌شمار می‌رود (۳۰). جهت اندازه‌گیری هموگلوبین و هماتوکریت به ترتیب از دستگاه‌های اسپکتروفتومتر (LKB، انگلستان) و میکروهماتوکریت (ساخت آلمان) و جهت اندازه‌گیری فریتین سرم از دستگاه گاماکانتر (فنلاند، Contron) و روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت (مرک، آلمان) استفاده شد. ۹۷٪ از بیماران، اریتروپویتین نوترکیبی انسانی (Eprex 2000 U) rHuEpo (ساخت کارخانه Cilag) با میانگین دوز ( $57/5 \pm 22/5$  IU/kg/week) را دریافت می‌کردند و میزان دریافت اریتروپویتین در طول مطالعه تغییر معنی‌داری نداشت. ۱۱ نفر از بیماران به دلایلی همچون عدم تمایل به ادامه مطالعه، انتقال به مراکز دیگر دیالیز، ابتلا به بیماری‌های بدخیم و یا فوت در مراحل مختلف، از مطالعه خارج شدند و تنها ۱۶۶ بیمار (۵۶ نفر در گروه مداخله، ۵۵ نفر در گروه کنترل و ۵۵ نفر در گروه شاهد) تا انتها، مطالعه را همراهی کردند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ و آزمون‌های کای‌مربع جهت مقایسه نسبت‌ها و واریانس یک‌طرفه با تست تعقیبی توکی جهت مقایسه میانگین‌ها در بیش از دو گروه مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی‌داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۱۶۶ بیمار همودیالیزی با میانگین سنی  $61/48 \pm 12/7$  سال و میانگین مدت زمان همودیالیز  $37/08 \pm 32/43$  ماه انجام شد. قبل از مطالعه، هر سه گروه از نظر متغیرهای کمی و کیفی کاملاً همگن بودند (جدول شماره ۱ و ۲).

زمینه و نیز با توجه به حجم نمونه کم، نداشتن گروه دارونما و دوسوکور نبودن مطالعات انجام‌شده در ایران، این پژوهش با هدف تعیین تأثیر مکمل یاری با ویتامین C تزریقی بر میزان هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم در بیماران همودیالیزی انجام شد.

### روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۱۷۷ بیمار تحت درمان مداوم همودیالیز در دو بیمارستان بقیه‌الله (عج) و شهید چمران شهر تهران به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و به‌صورت تصادفی از طریق قرعه‌کشی در سه گروه یکسان مداخله، کنترل و شاهد قرار گرفتند. تعداد افراد براساس امکانات تیم تحقیق در هر گروه ۵۹ نفر تعیین شد.

شرایط ورود به پژوهش شامل: رضایت آگاهانه جهت ورود به مطالعه، سابقه انجام همودیالیز منظم حداقل به مدت ۱۲ هفته، عدم ابتلا به بیماری‌های بدخیم و خونی فعال، نداشتن سابقه انجام جراحی عمده در ۶ ماه اخیر، عدم استعمال دخانیات و عدم مصرف ویتامین C به شکل خوراکی - تزریقی بود.

شرایط خروج از مطالعه عبارت بودند از: عدم رضایت برای ادامه پژوهش، خونریزی‌های شدید اخیر و ابتلا به بیماری‌های بدخیم. پس از توضیح کامل مراحل و اهداف مطالعه، رضایت کتبی از تمامی بیماران کسب شد و مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) مورد تأیید قرار گرفت. در ادامه، بعد از انجام هماهنگی‌های لازم و تکمیل پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک (جمعیت‌شناختی)، در گروه مداخله یک آمپول  $2/5$  میلی‌لیتر حاوی  $250$  میلی‌گرم ویتامین C (ساخت شرکت داروپخش تهران، ایران) به‌صورت ۳ بار در هفته در پایان هر نوبت همودیالیز از طریق مسیر وریدی و به مدت ۸ هفته تزریق شد. در گروه کنترل نیز همان میزان و به همان مدت، دارونمای نرمال سالین (ساخت همان شرکت) تزریق شد، در گروه شاهد هیچ

جدول شماره ۱: توزیع بیماران همودیالیزی براساس گروه‌های بررسی و شاخص‌های دموگرافیک\*

| متغیر      | گروه                      | گروه مداخله  | گروه کنترل   | گروه شاهد    |
|------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
|            | تعداد (درصد)              | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) |
| جنسیت      | زن                        | ۲۳ (۱۳/۹)    | ۲۱ (۱۲/۷)    | ۲۰ (۱۲)      |
|            | مرد                       | ۳۳ (۱۹/۸)    | ۳۴ (۲۰/۵)    | ۳۵ (۲۱/۱)    |
| تأهل       | متأهل                     | ۵۰ (۳۰/۱)    | ۴۳ (۲۵/۹)    | ۴۷ (۲۸/۳)    |
|            | مجرد                      | -            | ۲ (۱/۲)      | ۳ (۱/۸)      |
| تحصیلات    | بیوه                      | ۶ (۳/۶)      | ۱۰ (۶/۱)     | ۵ (۳)        |
|            | ابتدایی                   | ۲۶ (۱۵/۷)    | ۲۴ (۱۴/۵)    | ۲۳ (۱۳/۹)    |
|            | متوسطه                    | ۳ (۱/۸)      | ۶ (۳/۶)      | ۶ (۳/۶)      |
|            | دیپلم                     | ۱۵ (۹)       | ۱۶ (۹/۶)     | ۱۵ (۹/۱)     |
| شغل        | دانشگاهی                  | ۱۲ (۷/۲)     | ۹ (۵/۴)      | ۱۱ (۶/۶)     |
|            | بیکار                     | ۲ (۱/۲)      | ۳ (۱/۸)      | ۷ (۴/۲)      |
|            | شاغل                      | ۵ (۳)        | ۳ (۱/۸)      | ۶ (۳/۶)      |
|            | بازنشسته                  | ۲۸ (۱۶/۹)    | ۳۲ (۱۹/۳)    | ۲۵ (۱۵/۱)    |
| علت نفرودی | خانه‌دار                  | ۲۱ (۱۲/۷)    | ۱۷ (۱۰/۲)    | ۱۷ (۱۰/۲)    |
|            | پرفشاری خون               | ۱۹ (۱۱/۴)    | ۲۰ (۱۲)      | ۲۲ (۱۳/۴)    |
|            | دیابت                     | ۵ (۳)        | ۷ (۴/۲)      | ۱۱ (۶/۶)     |
|            | پرفشاری خون و دیابت با هم | ۱۷ (۱۰/۴)    | ۱۶ (۹/۶)     | ۱۳ (۷/۸)     |
| درآمد      | گلوکولونفریت و سایر علل   | ۱۵ (۹)       | ۱۲ (۷/۲)     | ۹ (۵/۴)      |
|            | ضعیف                      | ۱۴ (۸/۴)     | ۷ (۴/۲)      | ۱۱ (۶/۶)     |
|            | متوسط                     | ۳۲ (۱۹/۳)    | ۴۴ (۲۶/۵)    | ۳۱ (۱۸/۷)    |
|            | خوب                       | ۱۰ (۶/۱)     | ۴ (۲/۴)      | ۱۳ (۷/۸)     |

\* اختلاف گروه‌ها در هیچ موردی معنی‌دار نبود.

جدول شماره ۲: توزیع بیماران همودیالیزی براساس گروه‌های بررسی و شاخص‌های دموگرافیک\*

| متغیر                         | گروه                   | گروه مداخله            | گروه کنترل             | گروه شاهد              |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                               | انحراف معیار ± میانگین | انحراف معیار ± میانگین | انحراف معیار ± میانگین | انحراف معیار ± میانگین |
| سن (سال)                      | ۵۹/۶۸ ± ۱۱/۸۷          | ۶۲/۷۵ ± ۱۰/۸۵          | ۶۲/۰۴ ± ۱۵/۰۴          |                        |
| سابقه انجام همودیالیز (ماه)   | ۴۵/۱۶ ± ۳۸             | ۳۳/۶ ± ۲۶              | ۳۲/۳۴ ± ۳۱             |                        |
| وزن (کیلوگرم)                 | ۶۸/۵۷ ± ۱۲/۰۸          | ۷۱/۸ ± ۱۳/۳۳           | ۶۸/۵۶ ± ۱۰/۳۱          |                        |
| <b>پارامترهای آزمایشگاهی</b>  |                        |                        |                        |                        |
| هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر)   | ۱۰/۵۸ ± ۱/۳۹           | ۱۱/۳۱ ± ۱/۷۵           | ۱۰/۹۷ ± ۱/۸۴           |                        |
| هماتوکریت (%)                 | ۳۲/۸ ± ۳/۹۷            | ۳۵/۰۵ ± ۵/۰۲           | ۳۳/۷۱ ± ۵/۹۴           |                        |
| فریتین (نانوگرم بر میلی لیتر) | ۷۴۴/۴۸ ± ۶۱۳           | ۶۲۰/۳۹ ± ۶۶۱/۷۴        | ۵۲۶/۸۷ ± ۵۱۲/۶         |                        |

\* اختلاف گروه‌ها در هیچ موردی معنی‌دار نبود.

فقط در گروه مداخله از نظر مقدار هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. پس از اتمام مداخله، میزان هموگلوبین و هماتوکریت قبل از مداخله، بین سه گروه از نظر مقدار هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. پس از اتمام مداخله، میزان هموگلوبین و هماتوکریت فقط در گروه مداخله از نظر آماری با دو گروه دیگر اختلاف معنی‌داری نشان داد، اما تغییرات میزان فریتین سرم در هیچ‌یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود (جدول شماره ۳).

فقط در گروه مداخله از نظر مقدار هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. پس از اتمام مداخله، میزان هموگلوبین و هماتوکریت قبل از مداخله، بین سه گروه از نظر مقدار هموگلوبین، هماتوکریت و فریتین سرم، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. پس از اتمام مداخله، میزان هموگلوبین و هماتوکریت فقط در گروه مداخله از نظر آماری با دو گروه دیگر اختلاف معنی‌داری نشان داد، اما تغییرات میزان فریتین سرم در هیچ‌یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود (جدول شماره ۳).

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد مکمل یاری با ویتامین C در بیماران همودیالیزی می‌تواند میانگین هموگلوبین و هماتوکریت را به گونه‌ای معنی‌دار افزایش دهد. کم‌خونی یکی از عوارض شایع همراه با همودیالیز مداوم است که با کاهش تولید پیش‌سازهای اریتروسیت و یا کاهش طول عمر گلبول‌های قرمز مشخص شده و مهم‌ترین علت کلیوی آن نیز کاهش ترشح اریتروپوئیتین از کلیه‌ها می‌باشد. تحقیقات نشان داده‌اند اصلاح کم‌خونی در بیماران همودیالیزی موجب بهبود کیفیت زندگی، کاهش تعداد بستری‌های مکرر در بیمارستان، همچنین کاهش مرگ و میر می‌شود (۵).

میانگین هموگلوبین به دست آمده در مطالعات دو سال اخیر در زمینه شیوع کم‌خونی در بیماران همودیالیزی تقریباً مشابه میانگین هموگلوبین به دست آمده در مطالعه حاضر بوده است (۳۳-۳۱)، اما تحقیقاتی که در دهه گذشته بر روی بیماران همودیالیزی صورت گرفته، میانگین هموگلوبین کمتری را گزارش کرده‌اند. مطالعات Jungers در سال ۲۰۰۲ (۶)، شهیدی سال ۱۳۸۰ (۳۴)، رحیمیان سال ۱۳۸۳ (۱) و کاشی سال ۱۳۸۴ (۳۵) نشان دادند این مسئله می‌تواند به دلیل بهبود وضعیت درمان کم‌خونی و نیز ارتقای تکنیک‌های دیالیز در سالهای اخیر باشد. از نظر اتیولوژی در مطالعات مشابه، پرفشاری خون و دیابت شایع‌ترین علل زمینه‌ای ایجادکننده CKD محسوب می‌شوند (۳۶). در مطالعه حاضر نیز پرفشاری خون با شیوع ۳۷٪ در رده اول قرار داشت.

اسید اسکوربیک یک ویتامین محلول در آب است که علاوه بر آزادسازی آهن از ذخایر رتیکولاندوتلیال، نقش مهمی در تولید Heme ایفا می‌کند. همچنین این ویتامین باعث آزادسازی آهن از هموسیدرین و افزایش آهن عملکردی (آهن در دسترس) می‌شود (۳۷). در افراد همودیالیزی کمبود اسیداسکوربیک به دلیل از دست رفتن آن در حین دیالیز و سوء تغذیه، از موارد شایع است. این کمبود می‌تواند باعث کاهش پاسخ بیماران به اریتروپوئیتین و تشدید کم‌خونی گردد. هرچند منابع اپیدمیولوژیک، کاهش سطح سرمی ویتامین C را با افزایش مرگ و میر مرتبط دانسته‌اند (۳۸)، اما ترس از ایجاد مسمومیت با ویتامین C (Oxalosis) سبب شده است عده بسیار کمی از بیماران همودیالیزی این ویتامین را

به صورت روزانه و دائمی دریافت کنند. در مطالعات مختلف جهت اصلاح کم‌خونی در بیماران همودیالیزی از دوزهای متفاوت اسید اسکوربیک استفاده شده است. در سال ۲۰۰۳، Keven با تزریق ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به صورت ۳ بار در هفته به مدت ۶ ماه (۳۹) و Lin با تجویز ۱۰۰ میلی‌گرم ویتامین C تزریقی به صورت ۳ بار در هفته به مدت ۴ ماه (۴۰)، توانستند کم‌خونی را در بیماران همودیالیزی اصلاح کنند، همچنین در همان سال Mydlik با مقایسه دو گروه از بیماران دیالیزی که یک گروه ۶۰ میلی‌گرم ویتامین C خوراکی و گروه دیگر ۱۰۰ میلی‌گرم آهن خوراکی را جهت درمان کم‌خونی دریافت کرده بودند نشان داد ویتامین C در درمان کم‌خونی، مؤثرتر از آهن خوراکی عمل می‌کند (۴۱). Sezer نیز توانست با تزریق ۳۰۰ میلی‌گرم اسیداسکوربیک ۳ بار در هفته به مدت ۲ ماه، میزان هماتوکریت سرمی را در ۱۸ بیمار همودیالیزی آنمیک، از ۲۶ به ۳۲ و ترانسفرین آنها را از ۲۷ به ۴۸٪ افزایش دهد (۱۸). در نتایج این مطالعه مشخص گردید مکمل یاری با ویتامین C در بیماران همودیالیزی می‌تواند میانگین هموگلوبین و هماتوکریت را به گونه‌ای معنی‌دار افزایش دهد. در مطالعه حاضر با توجه به تخصیص تصادفی و تست همگنی گروه‌ها و غیرمعنی‌داری (کاملاً یکسان نبود)؛ عدد میانگین از ابتدا قدری بالاتر، نفرات بیشتر و مدت مطالعه طولانی‌تر بود. پس از بررسی آزمون داده‌ها مشاهده گردید اختلاف گروه مداخله در مورد میزان هموگلوبین و هماتوکریت سرم فقط با گروه شاهد معنی‌دار بوده و ارتباط معنی‌داری در این دو مورد بین گروه مداخله و گروه کنترل (پلاسبو) وجود نداشته است. شاید علت آن را بتوان به عدم یکسانی غیرمعنی‌دار میزان پایه هموگلوبین و هماتوکریت سرم در گروه‌های مطالعه نسبت داد. در این زمینه انجام مطالعات بیشتر با تعداد نمونه بالاتر و مدت طولانی‌تر توصیه می‌گردد.

در مطالعه حاضر، تغییرات فریتین سرم در هیچ‌یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود. اما در پژوهش رحیمیان که به روش قبل و بعد روی یک گروه ۴۰ نفره انجام شد، پس از تزریق ۵۰۰ میلی‌گرم اسیداسکوربیک به صورت ۳ بار در هفته و به مدت ۳ ماه، کاهش معنی‌دار فریتین سرم گزارش گردید. در مطالعه Sezer نیز پس از تزریق ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به صورت ۲ بار در هفته و به مدت

به‌طور قابل توجه و معنی‌داری افزایش دهد. همچنین یافته‌ها، تأثیر ویتامین C بر فریتین سرمی را معنی‌دار نشان نداد. با توجه به این نتایج، استفاده از روش ساده و ارزان‌قیمت مکمل یاری با ویتامین C جهت اثربخشی بهتر داروی گران‌قیمت اریتروپویتین و جلوگیری از تحمیل هزینه‌های سنگین درمانی به بیمار و سیستم بهداشت و درمان کشور توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه و طرح تحقیقاتی مصوب (به شماره ۳۴۰/۶۳/ط) در مقطع کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) می‌باشد. هزینه این طرح با حمایت مرکز تحقیقات نفرولوژی و دانشکده پرستاری دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) تأمین شده است. از تمامی بیماران مشارکت‌کننده، همچنین کارکنان محترم بخش‌های همودیالیز بیمارستان‌های بقیه‌الله، شهید چمران و دیگر همکارانی که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند بسیار سپاسگزاریم.

۸ هفته به یک گروه ۳۶ نفره در غالب طرح قبل و بعد، کاهش معنی‌دار فریتین سرم مشاهده گردید. دلیل این تفاوت در نتایج را می‌توان ابتدا به تفاوت‌های نوع طراحی تحقیق بین این دو پژوهش با مطالعه حاضر دانست. نوع مطالعه حاضر کارآزمایی بالینی دوسوکور، کنترل‌شده با گروه دارونما و شاهد بود. درحالی‌که طراحی دو مطالعه ذکرشده از نوع طرح قبل و بعد بوده و در آنها فقط یک گروه (بدون وجود گروه کنترل و دارونما) مورد آزمون قرار گرفته‌اند. از طرفی، در مطالعه حاضر، حجم نمونه از دو پژوهش ذکرشده بیشتر بوده است که خود می‌تواند قدرت تعمیم‌پذیری نتایج را افزایش دهد. به‌علاوه، در دو پژوهش ذکرشده، میزان اریتروپویتین دریافتی در هر بیمار و تأثیر آن بر کاهش فریتین سرم بررسی نشده بود، درحالی‌که در مطالعه حاضر، گروه‌ها از نظر دوز مصرفی اریتروپویتین یکسان‌سازی شده بودند (میزان اریتروپویتین در طول مطالعه تغییر معنی‌داری نداشت).

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد مکمل یاری با ویتامین C در بیماران همودیالیزی می‌تواند میانگین هموگلوبین و هماتوکریت را

شماره ثبت: Irct:

IRCT=201212212046N2

### References:

1. Rahimian M, Hasanzade A, Sami R. The effects of erythropoietin in the management of anemia of chronic renal failure in patients on hemodialysis. J Shahid Sadoughi Univ Medl Sci 2005;13(1):12-15. [Full Text in Persian]
2. Emami Naini A, Moradi M, Mortazavi M, Hadizadeh M, Shirani F, Gholamrezaei A, et al. Effects of carnitine supplement on dyslipidemia and anemia in hemodialysis atients. J Isfahan Med School 2011;139(29):596-604. [Full Text in Persian]
3. Letchmi S, Das S, Halim H, Zakariah FA, Hassan H, Mat S, et al. Fatigue experienced by patients receiving maintenance dialysis in hemodialysis units. Nurs Health Sci 2011;13(1):60-64.
4. Khazae M, Derakhshan A. Effect of oral L-carnitine supplementation on hyperlypedemi in hemodialysis children. Med J Mashhad Univ Sci 2006;49(91):49-56. [Full Text in Persian]
5. Afshar R, Sanavi S, Ghasemi H, Taleghany H. Evaluation of iron storage status and iron deficiency anemia in chronic kidney disease patients in pre-dialysis and preserving hemodialysis stages. Biomonth Offic Pub Med Daneshvar 2009;16(81). [Full Text in Persian]
6. Jungers PY, Robino C, Choukroun G, Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Jungers P. Incidence of anaemia, and use of epoetin therapy in pre-dialysispatients: A prospective study in 403 patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17(9):1621-27.
7. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. Kidney Int 2002;62(2):648-653.

8. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316(2):73-78.
9. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anemia: Focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):14-18.
10. Locatelli F, Pisoni R, Combe C, Bommer J, Andreucci V, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: Association with morbidity and mortality in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):121-132.
11. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Delano BG, Downing MR, Egrie JC. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a Phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111(12): 992-1000.
12. Pagana TJ. Mosby's diagnostic and laboratory test reference. Salahi M, Translator. 10<sup>th</sup> ed. Tehran: Jafari Pub; 2011. [Text in Persian]
13. Jalalzadeh M, Shekari E, Mirzamohammadi F, Ghadiani MH. Effect of short-term intravenous ascorbic acid on reducing ferritin in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol* 2012 May; 22(3):168-73.
14. Chen WT, Lin YF, Yu FC, Kao WY, Huang WH, Yan HC. Effect of ascorbic acid administration in hemodialysis patients on in vitro oxidative stress parameters: Influence of serum ferritin levels. *Am J Kidney Dis* 2003 Jul; 42(1): 158-66.
15. Alaodolei H, Sadighian F. Study of anemia in patients with the end stage renal disease undergone hemodialysis. *J Babol Univ Med Sci* 1999;1(2):43-46. [Full Text in Persian]
16. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S, Besarab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006 Apr; 47(4):644-54.
17. Annual Report: ESRD clinical performance measures project. *Am J Kidney Dis* 2004;2005-46.
18. Sezer S, Özdemir F, Yakupoglu U, Arat Z, Turan M, Haberal M. Intravenous Ascorbic Acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002;26(4):366-70.
19. Zhang K, Dong J, Cheng X, Bai W, Guo W, Wu L, Zuo L. Association between Vitamin C deficiency and dialysis modalities. *Nephrology (Carlton)* 2012 Jul; 17(5):452-7.
20. Levine M, Rumsey SC, Daruwla R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for Vitamin C intake. *JAMA* 1999;281(15):1415-23.
21. Ahmed J, Weisberg LS. Hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2001;14:348-56.
22. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, Mc Namee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1995;41(8Pt 1):1135-38.
23. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, Tetta C, Forret G, Leger CL. Convective and diffusive losses of Vitamin C during hemodiafiltration session: A contributive factor to oxidative stress in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(3):422-27.
24. Handelman G. Vitamin C deficiency in dialysis patients- are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrol Dial Transplant* 2006;22(2):328-31.
25. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008 Dec; (111):S4-9.
26. Weissinger E, Nguyen-khoa T, Fumeron C, Saltile C, Walden M, Kaisert T, et al. Effects of oral Vitamin C supplementation in hemodialysis patients. *Proteomics* 2006;6(3):993-1000.

27. Sheykh N, Esfahani M, Haghazari L, Safari MR, Kourki M. Study of the effect of hemodialysis on lipid preoxidation changes. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2007;14(2):89-94. [Full Text in Persian]
28. Rahimian M, Shojaee A. Evaluation of the effects of intravenous Ascorbic Acid on correction of anemia in renal failure patients undergoing hemodialysis. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2006;14(1):3-8. [Full Text in Persian]
29. Islamic Republic News Agency (IRNA). 20% increase in the annual number of renal patients [Internet]. 2011/10/27 [Updated on 2014/10/25; News code: 30633458]. Available From: <http://irna.ir/fa/News/2000084886>. Accessed Oct 25, 2014.
30. Shahrbanoo K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008 Nov; 19(6):933-6.
31. Lovčić V, Vujić J, Basić-Jukić N, Kurtović I, Janković RI, Lovčić P, et al. [Treatment of renal anemia in hemodialysis patients in General Hospital Bjelovar from 2007 to 2010]. *Acta Med Croatica* 2011 Oct; 65(Suppl 3):49-53. [Article in Croatian]
32. Lukić L, Mitrović D, Kovačević S, Stanišić M, Pelemiš S. Higher dose of erythropoietin for anemia correction in balkan endemic nephropathy patients. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(7-8):456-61. [Article in Serbian]
33. Sajjadi A, Dormanesh B, Zare M, Farmahini B, Esmailpour Zanjani S, Aboutalebi G. Effects of oral Vitamin C on blood pressure, anemia and Uremia in the chronic kidney disease (CKD) patients treated with hemodialysis. *Iran Army Med Sci Univ J* 2012;10(2):138-142. [Full Text in Persian]
34. Shahidi Sh, Vali A, Adilipour H. Comparison of anemia intensity in hemodialysis diabetes mellitus patients with hemodialysis non-diabetic. *Res Med Sci J* 2001;6(4):307-309. [Full Text in Persian]
35. Kashi Z, Espahbodi F, Ala Sh, Hendouei N. Effect of oral and intravenous Vitamin C in the anemia treatment of hemodialysis patients without iron deficiency. *Iran Endocrinol Metabol J* 2006;8(3):294-89. [Full Text in Persian]
36. Jablonski A. The multidimensional characteristics of symptoms reported by patient on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2007;34(1):29-38.
37. Viagno G, Benigni A. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *Am J kidney Dis* 1991;18(1):44-49.
38. Deicher R, Ziai F, Bieglamayer C. Low total Vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1811-18.
39. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S. Randomized, crossover study of the effect of Vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003 Jun; 41(6):1233-9.
40. Lin CL, Hsu PY, Yang HY, Huang CC. Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin hypo responsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload. *Ren Fail* 2003 May; 25(3):445-53.
41. Mydlik M, Derzsiova K, Boldizsar J, Hribikova M, Petrovicova J. Oral use of iron with Vitamin C in hemodialyzed patients. *J Ren Nutr* 2003 Jan; 13(1):47-51.